

α -硫辛酸治疗糖尿病大血管病变的研究进展

相涵璐¹(综述),李朔辉²,邱 轩^{3*}(审校)

(1.河北省人民医院神经内六科,河北 石家庄 050051;2.河北医科大学第二医院消化内科,河北 石家庄 050000;3.河北医科大学第三医院内分泌科,河北 石家庄 050051)

[摘要] 糖尿病大血管病变是糖尿病的慢性并发症之一,主要包括缺血性心血管疾病、脑血管疾病和外周血管疾病,其导致的糖尿病患者死亡风险是非糖尿病患者的2倍,给家庭及社会带来沉重的负担。其治疗方法目前主要集中于危险因素控制方面,亟需针对其发病机制的有效改善措施。 α -硫辛酸是一种天然存在的化合物,具有抗氧化特性,目前在临床中广泛应用于治疗糖尿病周围神经病变。有研究表明 α -硫辛酸对糖尿病大血管病变也具有一定的改善作用。因此,本文综述了 α -硫辛酸在糖尿病大血管病变中的保护作用及可能的机制,总结了 α -硫辛酸治疗糖尿病大血管病变的研究进展,以期对糖尿病大血管病变的预防及治疗提供新的方向。

[关键词] 糖尿病血管病变;硫辛酸;综述文献 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.05.012

[中图分类号] R587.23 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2025)05-0567-05

糖尿病已成为继心血管疾病和肿瘤之后影响人类生活的第三大慢性病。糖尿病会引起多种慢性并发症,其中糖尿病大血管病变,主要包括缺血性心血管疾病、脑血管疾病和外周血管疾病,严重影响患者的寿命和生活质量。这促使人们更加关注糖尿病大血管病变的预防及治疗。 α -硫辛酸(alpha-lipoic acid, ALA)是一种天然存在的化合物,具有抗氧化特性,在临床中广泛应用于治疗糖尿病周围神经病变。有研究表明ALA对糖尿病大血管病变也有一定的保护作用,但具体机制尚不清楚。本文梳理近年来ALA治疗糖尿病大血管病变的研究证据,综述ALA对糖尿病大血管病变的保护作用及其机制。

1 ALA改善糖尿病大血管病变的机制

ALA化学名称1,2-二硫戊环-3-戊酸,是一种天然存在的有机硫化合物。人体中合成的ALA的量很少,不足以满足机体的需求,因此ALA主要靠

外源摄入,肝脏、红肉、蔬菜(西兰花、菠菜、土豆、番茄、胡萝卜和甜菜等)和水果中均含有ALA。ALA的主要作用有:①参与葡萄糖和脂质代谢^[1];②作为一种兼具水溶性和脂溶性的生物抗氧化剂,改善和恢复机体固有的抗氧化系统,清除活性氧,螯合金属离子^[2-3];③作为参与代谢的各种酶的辅因子参与线粒体的能量代谢^[4]。

ALA在临床上广泛应用于治疗糖尿病周围神经病变,随着对其研究的深入,发现ALA在糖尿病大血管病变、阿尔茨海默症、乳腺癌、多发性硬化、偏头痛和Wilson病等方面均具有潜在的治疗效益^[3-8]。研究发现ALA可增强患者的抗氧化能力,调节血脂、细胞因子及自噬的表达,有效防治糖尿病大血管病变^[1-2,8]。下文将阐述ALA改善糖尿病大血管病变的作用机制。

1.1 抗氧化能力

氧化应激刺激炎症因子的分泌,诱导脂蛋白沉积及脂蛋白氧化,增加血栓形成倾向及斑块不稳定性,加速动脉粥样硬化的进展。数项研究表明ALA可减少活性氧及自由基的产生,抑制晚期糖基化终末产物的生成及肌红蛋白糖基化作用^[2,9]。同时ALA也可降低脂蛋白相关磷脂酶A2的水平,改善脂蛋白相关磷脂酶A2在脂蛋白中的分布,从而降低氧化低密度脂蛋白的水平^[10-11]。除此之外,ALA可通过恢复或增加谷胱甘肽(glutathione, GSH)的水平来提高机体的抗氧化能力^[2]。GSH是一种重要的细胞内抗氧化剂,可调节细胞内抗氧化与促氧化平衡。GSH减少会导致细

[收稿日期]2024-05-08

[基金项目]河北省自然科学基金项目(H2020206490);河北省医学科学研究课题指令性项目(20230095);河北医科大学临床医学博士后科研支持计划(PD2023002);河北省燕赵黄金台聚才计划骨干人才项目(博士后平台B2024003014)

[作者简介]相涵璐(2000-),女,河北新乐人,河北省人民医院医学硕士研究生,从事神经内科疾病诊治研究。

* 通信作者。E-mail:qixuan@hebmh.edu.cn

胞氧化损伤,促进动脉粥样硬化的发生和发展。推测 ALA 通过增加核因子 E2 相关因子 2 的表达诱导 GSH 合成基因转录,进而增加细胞中的 GSH 水平,此外,ALA 还可通过降低胱氨酸与半胱氨酸的比例来提高 γ -谷氨酰半胱氨酸合成酶活性并增加 GSH 的合成^[12]。综上所述,ALA 在减少活性氧及自由基等氧化物产生的同时,还可增加抗氧化物 GSH 的表达,从而增强抗氧化能力。

1.2 减少细胞黏附分子的表达 核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 在动脉粥样硬化中起着重要作用,可被肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 激活,进而与靶基因上的 κ B 位点结合诱导黏附分子血管细胞黏附分子 1 和细胞间黏附分子 1 的表达,促进单核细胞与内皮细胞之间的黏附,损伤血管内皮,加速动脉粥样硬化的进展^[13]。研究发现 ALA 可通过抑制硝化应激,下调丝裂原活化蛋白激酶和 NF- κ B 的活化,进而抑制细胞黏附分子的表达^[14]。ALA 干预还可通过抑制高迁移率族蛋白 B1/NF- κ B 信号通路,减轻巨噬细胞极化,抑制炎症因子生成^[15]。综上,ALA 可通过多条通路抑制 NF- κ B 的活化,进而保护细胞的结构和功能。

1.3 调节生长因子的表达水平 生长因子直接或间接参与血管壁稳态的调节,在病理状态下,参与动脉粥样硬化斑块的形成,在糖尿病大血管病变中发挥着不可忽视的作用。研究表明 ALA 可下调血管内皮生长因子的表达,抑制血管内皮细胞的增殖和迁移,减少病理性血管生成^[16]。也有研究发现 ALA 可调节糖尿病大鼠心肌细胞中血管内皮生长因子受体的表达与活化,促进血管的生成,缓解缺血造成的心肌损伤^[17]。上述研究结果表明 ALA 或可在促进血管生成缓解缺血性损伤的同时减少病理性血管生成,更好地治疗糖尿病大血管病变。然而 ALA 的使用剂量、疗程、适应证及禁忌证等尚待进一步研究确定。

1.4 调节自噬流 自噬介导细胞内细胞器和蛋白质的降解及再循环。适度的自噬可以保护血管内皮细胞的活性和功能,防止巨噬细胞和平滑肌细胞形成泡沫细胞,并稳定动脉粥样硬化斑块,过度的自噬会导致斑块的不稳定,促进动脉粥样硬化的发展^[18]。研究发现,在高糖或糖尿病的情况下 ALA 可提高硫化氢水平,进而抑制大鼠血管平滑肌的自噬,保护血管平滑肌,推测是通过腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白信号通路介导的^[19]。然而另有研究发现 ALA 减少大鼠心肌细胞

自噬相关的微管相关蛋白 1A/1B 轻链 3-II 和 P62 表达,恢复心肌细胞的自噬活性,改善缺血后适应对心脏的保护作用,减少梗死面积,改善大鼠的预后^[8]。此外,ALA 还可通过多条通路提高血小板自噬活性:①通过增强第 III 类磷脂酰肌醇激酶的活性以及抑制哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白;②通过蛋白激酶 B 信号通路;③通过丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶信号通路^[20]。自噬是一个动态变化的过程,在不同的疾病模型、不同的疾病阶段起着不同甚至相反的作用。在不同的研究中,ALA 对自噬的调节也呈现出差异性。深入研究 ALA 对自噬的影响及其机制,可为其临床应用的精准化提供依据和支撑。

1.5 改善线粒体功能 线粒体功能障碍会导致内皮细胞和平滑肌细胞的损伤,改变巨噬细胞的表型,增加血管炎症以及产生过多的活性氧,促进糖尿病大血管病变的发生和发展^[21]。研究发现 ALA 可改善线粒体的功能,抑制氧化应激,促进线粒体生物发生,推测其可通过胱硫醚 β 合成酶、胱硫醚 γ 裂解酶、3-巯基丙酮酸硫基转移酶合成硫化氢,提高大鼠心肌细胞线粒体呼吸储备能力;此外,还可通过乙醛脱氢酶 2 依赖性激活核呼吸因子 1/FUN14 结构域包含蛋白 1 通路促进小鼠心肌细胞线粒体生物合成维持腺苷三磷酸的生成^[22-23]。线粒体在糖尿病大血管病变中的作用不可忽视,针对线粒体上的特定靶点进行药物研发,减轻线粒体损伤,或可有更大治疗获益。

1.6 减少血小板聚集 当血管内皮细胞损伤时,血小板可黏附于血管壁,血小板活化释放趋化因子,介导白细胞、血小板和内皮细胞之间的黏附,促进动脉粥样硬化的发展。研究发现 ALA (7 mg/kg) 可抑制糖尿病患者的血小板聚集,其可能机制是通过促进血小板内环磷腺苷表达,进而抑制血栓素 A2 的形成、钙离子动员及蛋白激酶 C α 的激活^[9]。另有研究发现高剂量 ALA (80 mg/kg) 可促进大鼠血小板的氧化应激,增强自噬,进而导致循环血小板数量减少和血小板寿命缩短^[20]。不同剂量的 ALA 对血小板的作用表现出差异性,故需要进一步深入研究来明确适宜的 ALA 剂量,以避免治疗时不良事件的发生。

1.7 调节脂质代谢 脂质代谢异常可导致低密度脂蛋白胆固醇的增多,过多的低密度脂蛋白胆固醇可沉积于动脉内膜,参与动脉粥样硬化的发生和发展。数项研究发现 ALA 具有调节脂质代谢的作用,降低低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇、三酰甘油

的水平^[24]。此外,脂肪组织还具有一定的分泌功能,脂肪功能障碍可导致分泌功能改变,致促炎因子分泌增加,与动脉粥样硬化密切相关^[25]。研究显示,ALA可使妊娠期糖尿病女性血清脂肪因子脂联素水平升高,瘦素水平降低,增强抗氧化能力^[26]。同时研究发现,ALA可通过肝激酶 B1/腺苷酸活化蛋白激酶通路改变脂肪细胞基因的表达,增加 PR 结构域蛋白 16、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活剂 1- α 、诱导细胞死亡 DNA 片段化因子 α 样效应物 A、鸢尾素及解偶联蛋白 1 的表达,促进白色脂肪组织棕色样变,减少脂肪生成^[27-28]。

2 ALA 对糖尿病大血管病变的保护作用

2.1 ALA 与糖尿病心血管疾病 调查显示,美国成年糖尿病患者的死亡原因中心血管疾病占到了 31%^[29],在中国这个数字波动于 30%~48.5%^[30-31]。ALA 可通过减少氧化应激、抑制炎症反应、促进血管生成、增强内源性抗氧化能力及减少葡萄糖诱导的肌红蛋白糖基化和晚期糖基化终末产物的形成等方式保护心血管系统^[2,17,23,32]。ALA 还可通过调节血脂预防及延缓糖尿病心血管并发症^[10,24]。数据显示,在基础治疗的基础上给予 ALA 可使 2 型糖尿病合并心肌梗死患者 C 反应蛋白降低 30.9%、白细胞介素 6 降低 29.7% 和 TNF- α 降低 22.7%,有效预防糖尿病心血管并发症的进展^[33]。综上所述,ALA 具有改善糖尿病心血管并发症的作用,但临床试验较少,关于用量、治疗周期等相关问题,仍有待更多的循证医学证据支持。

2.2 ALA 与糖尿病脑血管疾病 ALA 可预防糖尿病患者脑卒中的发生,减轻患者的缺血再灌注损伤,有效改善预后。研究显示,ALA 可增加患者对脑血管意外的耐受性以及保护神经^[34-35]。一项前瞻性研究显示 ALA 具有良好的调节脂质代谢和降糖的作用,可显著降低 2 型糖尿病并发急性脑梗死患者的氧化应激水平,促进神经功能恢复,改善预后^[36]。在临床回顾研究和荟萃分析中也得到了相似的结果,ALA 可降低患者的出血风险,同时降低早期神经功能恶化的风险^[37-38]。以上研究提示 ALA 对糖尿病患者缺血性脑血管病变的防治有积极作用,但目前关于 ALA 和糖尿病脑血管病变之间的研究较少,ALA 对脑血管的保护机制尚不清楚,仍需要进一步的研究。

2.3 ALA 与糖尿病外周血管疾病 在对糖尿病并发下肢血管病变患者的研究中发现,ALA 通过下调血清 8 异前列腺素 F_{2 α} 的水平发挥对糖尿病下肢血

管的保护作用,增加患者的无痛行走距离及最大行走距离,明显改善患者临床症状^[39]。此外,ALA 还可增加糖尿病患者的踝肱指数(0.52~0.73),延缓外周血管疾病的进展^[1]。综上,ALA 对糖尿病下肢血管具有一定的保护作用,但其保护机制仍未阐明,尚待进一步深入研究。

目前 ALA 对糖尿病大血管病变的作用的研究主要集中于糖尿病心血管系统病变,对脑血管和外周血管的研究较少,且主要是细胞和动物实验,缺乏临床试验,需要进一步的高质量研究来证实 ALA 对糖尿病大血管病变的临床疗效。

3 ALA 的联合用药

为更有效的预防糖尿病患者大血管病变的发生和发展,ALA 联合用药引起人们的重视。ALA 与 β_3 肾上腺素能受体激动剂 CL-316243 联用可使 M2 型巨噬细胞表达增加,减少循环中促炎因子的表达,预防动脉粥样硬化^[40]。ALA 与格列齐特、雷米普利联用可显著改善大鼠心肌的抗氧化状态,抑制炎症,减缓心肌纤维化^[41]。

ALA 与中药联用也可明显增加血管保护效力。有研究表明参芪活血汤联合 ALA 治疗可降低炎症介质的表达水平,增加下肢动脉的血流量,改善糖尿病患者肢体麻木等症状^[42]。积雪草和 ALA 联用比单独使用 ALA 能更显著的降低黏附分子的表达,减弱单核细胞和内皮细胞的黏附作用,改善血管功能^[14]。通过药物联合应用提高 ALA 的治疗效果或可成为糖尿病大血管病变治疗的一个新方向。

4 小结

目前 ALA 主要用于治疗糖尿病患者周围神经病变。大量研究表明 ALA 可通过多种机制预防及治疗糖尿病大血管病变。ALA 应用或可成为糖尿病大血管病变治疗的新方向,老药新用,使糖尿病患者得到更大的获益。后续研究中,需进一步明确 ALA 的补充剂量、疗程以及有效药物浓度等,为个体化治疗提供更多的数据支持。

[参考文献]

- [1] Vasiliou AG, George S, Charalambos K, et al. A pilot study suggesting several benefits of alpha lipoic acid in patients with diabetes[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2023, 21(2): 143-144.
- [2] Dajnowicz-Brzezick P, Żebrowska E, Maciejczyk M, et al. The effect of α -lipoic acid on oxidative stress in adipose tissue of rats with obesity-induced insulin resistance[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2022, 56(3): 239-253.

- [3] Kabin E, Dong Y, Roy S, et al. α -lipoic acid ameliorates consequences of copper overload by up-regulating selenoproteins and decreasing redox misbalance[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120(40): e2305961120.
- [4] Dieter F, Esselun C, Eckert GP. Redox active α -lipoic acid differentially improves mitochondrial dysfunction in a cellular model of alzheimer and its control cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9186.
- [5] Werida RH, Elshafiey RA, Ghoneim A, et al. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities; a randomized controlled trial in breast cancer patients[J]. *Support Care Cancer*, 2022, 30(9): 7281-7292.
- [6] Kelishadi MR, Naeini AA, Khorvash F, et al. The beneficial effect of Alpha-lipoic acid supplementation as a potential adjunct treatment in episodic migraines[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 271.
- [7] Kong D, Saqer AA, Carpinelli de Jesus M, et al. Design, synthesis and evaluation of alpha lipoic acid derivatives to treat multiple sclerosis-associated central neuropathic pain[J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 69: 116889.
- [8] Mokhtari B, Abdoli-Shadbad M, Alihemmati A, et al. Alpha-lipoic acid preconditioning plus ischemic postconditioning provides additional protection against myocardial reperfusion injury of diabetic rats: modulation of autophagy and mitochondrial function[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3): 1773-1782.
- [9] Karkabounas S, Papadopoulos N, Anastasiadou C, et al. Effects of α -lipoic acid, carnosine, and thiamine supplementation in obese patients with type 2 diabetes mellitus; a randomized, double-blind study[J]. *J Med Food*, 2018, 21(12): 1197-1203.
- [10] Baziar N, Nasli-Esfahani E, Djafarian K, et al. The beneficial effects of alpha lipoic acid supplementation on Lp-PLA2 mass and its distribution between HDL and apoB-containing lipoproteins in type 2 diabetic patients; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 5850865.
- [11] 严雪娇, 高洁, 张东升, 等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶 A2 水平与颅内动脉粥样硬化斑块稳定风险的 HR-MRI 研究[J]. *河北医科大学学报*, 2022, 43: 1468-1473.
- [12] Rochette L, Ghibu S, Muresan A, et al. Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2015, 93(12): 1021-1027.
- [13] Zeng W, Sun Z, Ma T, et al. Elevated ZIPK is required for TNF- α -induced cell adhesion molecule expression and leucocyte adhesion in endothelial cells[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2021, 53(5): 567-574.
- [14] Tomo PD, Silvestre DS, Cordone VG, et al. Centella asiatica and lipoic acid, or a combination thereof, inhibit monocyte adhesion to endothelial cells from umbilical cords of gestational diabetic women[J]. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2015, 25(7): 659-666.
- [15] Wang Y, Zheng Y, Qi B, et al. α -Lipoic acid alleviates myocardial injury and induces M2b macrophage polarization after myocardial infarction via HMGB1/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110435.
- [16] Ni Y, Wang J, Wang Z, et al. Alpha-lipoic acid inhibits proliferation and migration of human vascular endothelial cells through downregulating HSPA12B/VEGF signaling axis[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(3): 455-466.
- [17] Dworacka M, Chukanova G, Iskakova S, et al. New arguments for beneficial effects of alpha-lipoic acid on the cardiovascular system in the course of type 2 diabetes[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2018, 117: 41-47.
- [18] Robichaud S, Rasheed A, Pietrangelo A, et al. Autophagy is differentially regulated in leukocyte and nonleukocyte foam cells during atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2022, 130(6): 831-847.
- [19] Qiu X, Liu K, Xiao L, et al. Alpha-lipoic acid regulates the autophagy of vascular smooth muscle cells in diabetes by elevating hydrogen sulfide level[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11): 3723-3738.
- [20] Liu J, Song Q, Huang Y, et al. R-lipoic acid overdosing affects platelet life span via ROS mediated autophagy[J]. *Platelets*, 2018, 29(7): 695-701.
- [21] Crespo-Avilan GE, Hernandez-Resendiz S, Ramachandra CJ, et al. Metabolic reprogramming of immune cells by mitochondrial division inhibitor-1 to prevent post-vascular injury neointimal hyperplasia[J]. *Atherosclerosis*, 2024, 390: 117450.
- [22] Li W, Yin L, Sun X, et al. Alpha-lipoic acid protects against pressure overload-induced heart failure via ALDH2-dependent Nrf1-FUNDC1 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7): 599.
- [23] Dugbartey GJ, Wonje QL, Alornyo KK, et al. Alpha-lipoic acid treatment improves adverse cardiac remodelling in the diabetic heart --The role of cardiac hydrogen sulfide-synthesizing enzymes[J]. *Biochem Pharmacol*, 2022, 203: 115179.
- [24] Haghghatdoost F, Hariri M. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials[J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 847: 1-10.
- [25] Park K, Li Q, Lynes MD, et al. Endothelial cells induced progenitors into brown fat to reduce atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2022, 131(2): 168-183.
- [26] Aslflalah H, Jamilian M, Khosrowbeygi A. Elevation of the adiponectin/leptin ratio in women with gestational diabetes mellitus after supplementation with alpha-lipoic acid[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(3): 271-275.
- [27] Huang SY, Chung MT, Kung CW, et al. Alpha-lipoic acid induces adipose tissue browning through AMP-activated protein kinase signaling in vivo and in vitro[J]. *J Obes Metab Syndr*, 2024, 33(2): 177-188.
- [28] 李芳, 李志红, 姚明言, 等. 能量代谢通路 TNAP 在 2 型糖尿病

- 患者的表达及对脂肪细胞功能调控的机制研究[J].河北医科大学学报,2023,44:894-899.
- [29] Alva ML, Hoerger TJ, Zhang P, et al. State-level diabetes-attributable mortality and years of life lost in the United States[J]. *Ann Epidemiol*,2018,28(11):790-795.
- [30] Zhu M, Li J, Li Z, et al. Mortality rates and the causes of death related to diabetes mellitus in Shanghai Songjiang District:an 11-year retrospective analysis of death certificates [J]. *BMC Endocr Disord*,2015,15(1):45.
- [31] An Y, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular and all-cause mortality over a 23-year period among chinese with newly diagnosed diabetes in the Da Qing IGT and diabetes study[J]. *Diabetes Care*,2015,38(7):1365-1371.
- [32] Ramos CSCB, Silva VAPd, Corrêa LBNS, et al. Long-term alpha-lipoic acid (ALA) antioxidant therapy reduces damage in the cardiovascular system of streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Diet Suppl*,2023,20(3):444-458.
- [33] Altunina NV, Lizogub VG, Bondarchuk OM. Alpha-lipoic acid as a means of influence on systemic inflammation in type 2 diabetes mellitus patients with prior myocardial infarction[J]. *J Med Life*,2020,13(1):32-36.
- [34] Volchegorskii IA, Miroshnichenko IY, Rassokhina LM, et al. The effect of reamberin and alpha-lipoic acid on the tolerance to acute cerebral ischemia in experimental diabetes mellitus [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*,2016,116(6):53-59.
- [35] Tanbek K, Ozerol E, Yilmaz U, et al. Alpha lipoic acid decreases neuronal damage on brain tissue of STZ-induced diabetic rats[J]. *Physiol Behav*,2022,248:113727.
- [36] Zhao L, Hu FX. α -lipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*,2014,18:3715-3719.
- [37] Wang X, Choi KH, Park MS, et al. Lipoic acid use and functional outcomes after thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and diabetes [J]. *PLoS One*,2016,11(9):e0163484.
- [38] Tabrizi R, Borhani-Haghighi A, Mirhosseini N, et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on fasting glucose and lipid profiles among patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Diabetes Metab Disord*,2019,18(2):585-595.
- [39] 邱轩,孙建璞,蔡思嘉,等.硫辛酸对2型糖尿病下肢血管病患者血清8异前列腺素F2 α 水平的影响[J].*临床荟萃*,2018,33:232-235.
- [40] Sater ZA, Cero C, Pierce AE, et al. Combining a beta3 adrenergic receptor agonist with alpha-lipoic acid reduces inflammation in male mice with diet-induced obesity [J]. *Obesity (Silver Spring)*,2022,30(1):153-164.
- [41] Dugbartey GJ, Wonje QL, Aloroyo KK, et al. Combination therapy of alpha-lipoic acid, gliclazide and ramipril protects against development of diabetic cardiomyopathy via inhibition of TGF- β /Smad pathway [J]. *Front Pharmacol*,2022,13:850542.
- [42] 何本阳,谢银芳.参芪活血汤联合 α -硫辛酸治疗2型糖尿病下肢血管病变对患者下肢血管血流量及NF- κ B、VEGF的影响[J].*四川中医*,2021,39:129-133.

(本文编辑:刘斯静)